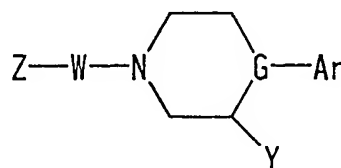


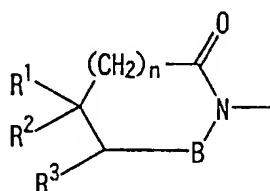


<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/495 // 31/505, C07D 209/48, 209/54, 209/76, 401/12, 403/12, 498/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/37893</p> <p>(43) 国際公開日 1998年9月3日 (03.09.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00744</p> <p>(22) 国際出願日 1998年2月23日 (23.02.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/59809 1997年2月26日 (26.02.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大野行弘(OHNO, Yukihiko)[JP/JP] 〒569-0081 大阪府高槻市宮野町9丁目12-206 Osaka, (JP) 小島淳之(KOJIMA, Atsuyuki)[JP/JP] 〒665-0871 兵庫県宝塚市中山五月台1丁目6-12 Hyogo, (JP) 若林順子(WAKABAYASHI, Junko)[JP/JP] 〒565-0851 大阪府吹田市千里山西4丁目38-15-402 Osaka, (JP) 田頭利恵(TAGASHIRA, Rie)[JP/JP] 〒561-0820 大阪府豊中市曾根東町2丁目10-4-440 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio) 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株式会社 法務部内 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: DOPAMINE D4 RECEPTOR ANTAGONIST</p> <p>(54)発明の名称 ドーパミンD4受容体拮抗剤</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="290 1251 743 1415"> <p>(1)</p> </div> <div data-bbox="911 1220 1328 1407"> <p>(2)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>An imide derivative represented by general formula (1) [wherein Z is represented by formula (2) (wherein B represents a carbonyl group or the like; for R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> combine with each other to form an optionally substituted hydrocarbon ring with R<sup>3</sup> representing a hydrogen atom, or alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> may combine with each other to form an optionally substituted hydrocarbon ring with R<sup>2</sup> representing a hydrogen atom; and n is 0 or 1), or a group represented by R<sup>4</sup> CO-NR<sup>5</sup> (wherein R<sup>4</sup> represents an optionally substituted phenyl group or the like; and R<sup>5</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkyl group); W represents an optionally substituted lower alkylene group or the like; G represents a nitrogen atom or a methine group; Ar represents an optionally substituted pyrimidyl group or the like; and Y represents a hydrogen atom or -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - (wherein m is 1, 2 or 3) with the other end being optionally bonded to the o-position of Ar] or a pharmaceutically acceptable salt thereof is an antagonist against a dopamine D4 receptor that does not cause an extrapyramidal syndrom associated with dopamine D2 receptor antagonism and is useful as a therapeutic agent for metal disorder, e.g., schizophrenia in a negative state or the like and L-DOPA mental disorder during treatment of Parkinson's disease.</p>		

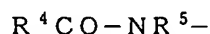
式 1 :



[式中、Zは式2:]



(式中、Bはカルボニル基等を表す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって置換されてもよい炭化水素環を表し、R<sup>3</sup>が水素原子を表すか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって置換されてもよい炭化水素環を表し、R<sup>2</sup>が水素原子を表す。nは0または1を表す。)で表される基を表すか、または



(式中、R<sup>4</sup>は置換されてもよいフェニル基等を表す。R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。)で表される基を表す。

Wは置換されてもよい低級アルキレン基等を表す。Gは窒素原子またはメチン基を表す。Arは置換されてもよいピリミジル基等を表す。

Yは水素原子を表すか、または $-(CH_2)_m-$ (式中、mは1、2または3を表す。)を表し他端でArのオルト位に結合してもよい。]

で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩は、ドーパミンD<sub>4</sub>受容体の拮抗剤であり、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用に関連する錐体外路系を起こさず、陰性症状などの精神分裂病症状や、パーキンソン病治療時のL-DOPA精神障害に有効な精神障害治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AC	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア		ラヴィニア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー		モリタニア	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CC	中央アフリカ	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CF	コンゴ共和国	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボアール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CN	中国	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KR	韓国	RU	ロシア		
CY	キプロス	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LC	セント・ルシア	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LR	リベリア	SK	スロヴァキア		
ES	スペイン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ		

## 明 細 書

### ドーパミンD4受容体拮抗剤

#### 5 技術分野

本発明は、イミド誘導体等を含有するドーパミンD4受容体拮抗剤に関する。本ドーパミンD4受容体拮抗剤は、ドーパミンD4受容体に選択的かつ強力な親和性を有し、精神分裂病およびパーキンソン病等の精神障害の治療薬として有用である。

#### 10 背景技術

ドーパミンD4受容体に対して選択的な親和性を有する化合物の代表例として、クロザピンがある。クロザピンは非定型抗精神病薬に分類され、錐体外路系の副作用が少なく、しかも定型抗精神病薬が有効でない陰性症状に対しても有効性を示すほか、パーキンソン病治療時に出現する、L-DOPAによる精神障害を改善することが知られている(P. Seeman, International Clinical Psychopharmacology (1995), 10 Suppl. 3, 5)。クロザピンのこの臨床での有用性は、クロザピンがドーパミンD2受容体よりも、ドーパミンD4受容体に対して選択的な親和性を有することによるといわれている(G. Taubes, Science, 265, 1034 (1994))。

種々のイミド誘導体は抗うつ作用等を有することが知られている（例えば特開昭 58-126865号公報、特開昭 61-238784号公報、特開昭 59-76059号公報等）が、ドーパミンD4拮抗作用を有していることは知られていない。

#### 発明が解決しようとする課題

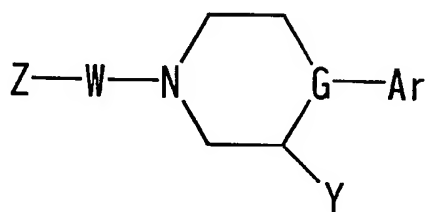
本発明の目的は、ドーパミンD4受容体に対して選択的に拮抗作用を示すことで、副作用が少なく、しかも精神分裂病およびパーキンソン病等の精神障害を治療することができる薬剤を見出すことにある。

# 課題を解決する為の手段

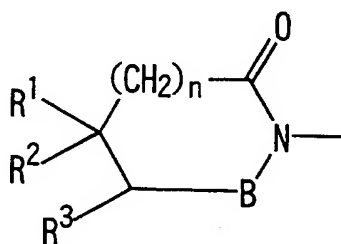
本発明者は、鋭意検討を重ねた結果、イミド誘導体等がドーパミンD4受容体に対して、選択的かつ強力な親和性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

5 すなわち、本発明は、

[1] 式1：



[式中、Zは式2：



10 (式中、Bはメチレン基、カルボニル基またはスルホニル基を表す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって置換されてもよい炭化水素環を表し、R<sup>3</sup>が水素原子を表すか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって置換されてもよい炭化水素環を表し、R<sup>2</sup>が水素原子を表す。nは0または1を表す。)で表される基を表すか、または

15 R<sup>4</sup>CO-NR<sup>5</sup>-

(式中、R<sup>4</sup>は置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい炭化水素環基を表す。R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。)で表される基を表す。

Wは置換されてもよい低級アルキレン基、置換されてもよい低級アルケニレン基または置換されてもよい低級アルキニレン基を表す。

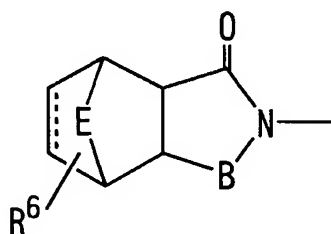
20 Gは窒素原子またはメチン基を表す。

A r は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいベンゾイル基、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいピリミジル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいキノリル基、置換されてもよいイソキノリル基または置換されてもよいキナゾリル基を表す。

- 5 Y は水素原子を表すか、または  $-(CH_2)_m-$  (式中、m は 1、2 または 3 を表し、式中の 1 つの  $-CH_2-$  が酸素原子または硫黄原子に置換されてもよい。) を表し他端で A r のオルト位に結合してもよい。]

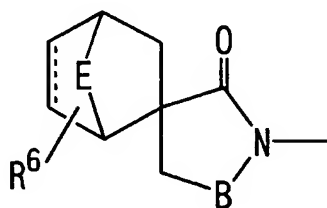
で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩を含有するドーパミン D 4 受容体拮抗剤、

- 10 [2] Z が式 3 :



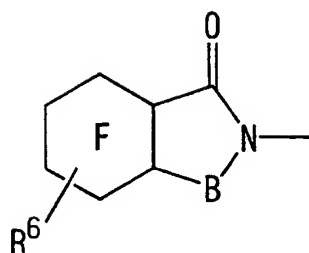
(式中、破線を伴う実線は単結合または二重結合を表す。E は置換されてもよい低級アルキレン基または酸素原子を表す。R<sup>6</sup> は水素原子または置換基を表す。B は前記と同義である。)、

- 15 式 4 :



(式中、E、R<sup>6</sup>、B および破線を伴う実線の意義は、前記と同義である。)、

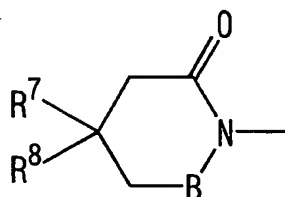
式 5 :



(式中、環 F は飽和もしくは不飽和のシクロヘキサン環またはベンゼン環を表す。

R<sup>6</sup> および B は前記と同義である。)、または

5 式 6 :



(式中、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は独立して水素原子または置換基を表すか、または一緒になって置換されてもよい飽和炭化水素環を表す。B は前記と同義である。)

で表される基である [1] 記載のドーパミン D<sub>4</sub> 受容体拮抗剤、

- 10 [3] A<sub>r</sub> が置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいピリジル基または置換されてもよいピリミジル基である [1] または [2] に記載のドーパミン D<sub>4</sub> 受容体拮抗剤、

[4] A<sub>r</sub> が 1 もしくは複数の低級アルコキシ基で置換されたフェニル基であるか、または 2-ピリジル基または 2-ピリミジル基である [1] から [3] のい

- 15 づれか記載のドーパミン D<sub>4</sub> 受容体拮抗剤、

[5] G が窒素原子である [1] から [4] のいずれか記載のドーパミン D<sub>4</sub> 受容体拮抗剤、

[6] (1R, 2S, 3R, 4S) - N - [4 - [4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル] - 2, 3 - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキ

- 20 シイミド (タンドスピロン)、(1R, 2S, 3R, 4S) - N - [4 - [4 - (3

ーメトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ  
ロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド、(1R, 2S)-N-[4-[4-(ピ  
リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-1, 2-シクロヘキサンジカ  
ルボキシイミド、もしくは(1R, 2S)-N-[4-[4-(2-メトキシフェニ  
5 ル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-1, 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド、  
またはその薬学上許容される塩を含有するドーパミンD4受容体拮抗剤、

[7] 精神障害治療剤である[1]から[6]のいずれか記載のドーパミンD  
4受容体拮抗剤、

[8] パーキンソン病治療剤である[1]から[6]のいずれか記載のドーパ  
10 ミンD4受容体拮抗剤、

[9] 式1で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩を投与する  
ことによるドーパミンD4受容体拮抗方法、

[10] 式1で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩を含有す  
るドーパミンD4受容体拮抗をするための医薬組成物、および

15 [11] ドーパミンD4受容体拮抗剤を製造するための、式1で表されるイミ  
ド誘導体またはその薬学上許容される塩の使用に関する。

低級アルキル基としては、例えば炭素数4以下の直鎖または分枝状の基が挙げら  
れ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等  
20 が挙げられる。

低級アルキレン基としては、例えば炭素数5以下の直鎖または分枝状の基が挙げ  
られ、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレ  
ン、ペンタメチレン、3-メチル-テトラメチレン等が挙げられる。

低級アルケニレン基としては、例えば炭素数2~5の直鎖または分枝状の基が挙  
25 げられ、具体的にはエテニレン、プロペニレン、2-ブテニレン等が挙げられる。

低級アルキニレン基としては、例えば炭素数2~5の直鎖または分枝状の基が挙  
げられ、具体的にはエチニレン、プロピニレン、2-ブチニレン等が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、例えば炭素数4以下の直鎖または分枝状の基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等が挙げられる。

5      ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

ハロゲン置換低級アルキル基としては、1～5個のハロゲン原子で置換された低級アルキル基が挙げられ、具体的にはフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、3-ヨードプロピル、3-ブロモ-2-フルオロブチル等が挙げられる。

10      式1のZにおける炭化水素環としては、例えば炭素数8以下の炭化水素環が挙げられ、かかる炭化水素環は低級アルキレンまたは酸素原子で架橋されてもよい。炭素数8以下の炭化水素環としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等のシクロアルケン、およびベ  
15      ンゼン環等が挙げられる。低級アルキレン基または酸素原子で架橋された炭化水素環としては、例えば炭素数10以下の環が挙げられ、具体的にはビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.1]オクター-2-エン、7-オキサビスクロ[2.2.1]ヘプタン、7-オキサビスクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、アダマンタン等が挙げられ  
20      る。

Yが $-(CH_2)_m-$ （式中、mは1、2または3を表し、式中の1つの $-CH_2-$ が酸素原子または硫黄原子に置換されてもよい。）を表し他端でArのオルト位に結合するとは、YがArのGとの結合位置のオルト位に結合することをいい、か  
25      かる $-(CH_2)_m-$ としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 等が挙げられる。Yがオルト位に結合するArの好ましい例としては、フェニル基が挙げられる。

炭化水素環、低級アルキレン基、低級アルケニレン基、低級アルキニレン基、フ



エニル基、ベンゾイル基、ピリジル基、ピリミジル基、ナフチル基、キノイル基、イソキノイル基、およびキナゾリル基における置換基としては、例えば水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基、アミノ基等が挙げられる。好ましくは、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子等が挙げられる。

式 1 における W の好ましい例としては、例えばテトラメチレンが挙げられる。

式 1 における A r の好ましい例としては、例えば 2-ピリミジル、2-ピリジル、3-低級アルコキシ-2-ピリジル、2-低級アルコキシフェニル、2, 6-ジ低級アルコキシフェニル等が挙げられる。

10

好ましい化合物として、以下の化合物が挙げられる。

(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [4 - [4 - (ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

15 (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [4 - [4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [4 - [4 - (2-ナフチル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 R, 2 S) - N - [4 - [4 - (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 1, 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド

20 (1 R, 2 S) - N - [4 - [4 - (3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 1, 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド

(1 R, 2 S) - N - [4 - [4 - (4-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 1, 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド

25 (1 S, 2 S, 3 R, 4 R) - N - [4 - [4 - (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 S, 2 S, 3 R, 4 R) - N - [4 - [4 - (3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシ

## イミド

(1 S, 2 S, 3 R, 4 R) -N-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 S, 2 S, 3 R, 4 R) -N-[4-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 S, 2 S, 3 R, 4 R) -N-[4-[4-(2-ナフチル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 S, 2 S, 3 R, 4 R) -N-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(2 R, 3 S) -N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

(2 R, 3 S) -N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

(2 R, 3 S) -N-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

(2 R, 3 S) -N-[4-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

(2 R, 3 S) -N-[4-[4-(2-ナフチル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

(2 R, 3 S) -N-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(2-ナフチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

5 N-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド

10 N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド

N-[4-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド

N-[4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド

15 N-[4-[4-(2-ナフチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド

N-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド

20 (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[4-[2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1(H)-ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1S, 2S, 3R, 4R)-N-[4-[2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1(H)-ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

25 (2R, 3S)-N-[4-[2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1(H)-ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]-2, 3-ビスクロ[2.2.2]オクタンジカルボキシイミド

N-[4-[2, 3, 4, 4 a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1 (H) -ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

5 N-[4-[2, 3, 4, 4 a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1 (H) -ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]アダマンタンカルボキサミド  
(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) -N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) -N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド  
10

(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) -N-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]-2, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

15 N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

20 N-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]アダマンタンカルボキサミド

N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]アダマンタンカルボキサミド

25 N-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2 (E)-ブテニル]アダマンタンカルボキサミド

8-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン (ブスピロン)

8-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

5 8-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

8-[4-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

10 8-[4-[4-(2-ナフチル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

8-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル) ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

15 (2R, 3S)-8-[4-[2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1(H)-ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

8-[4-[4-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2(E)-ブテニル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

8-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2(E)-ブテニル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

20 8-[4-[4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル]-2(E)-ブテニル]-8-アザスピロ[4, 5]デカン-7, 9-ジオン

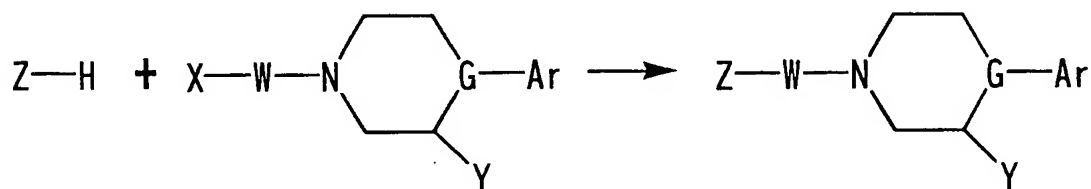
薬学上許容される塩としては、医薬品として許される無機酸、有機酸との酸付加塩が挙げられる。無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等が挙げられる。有機酸としては例えば、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。また、本イミド誘導体には水和物等の溶媒和物も含む。

本発明化合物は、公知の方法で製造することができる。例えば、以下の特許公開公報等に記載の方法で製造することができる。

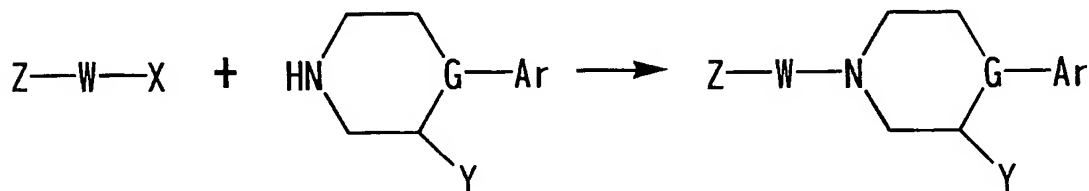
特開昭 58-126865 号公報、特開昭 58-213755 号公報、特開昭 59-29665 号公報、  
 5 特開昭 59-76059 号公報、特開昭 59-190990 号公報、特開昭 60-87262 号公報、特開昭 60-87284 号公報、特開昭 61-238784 号公報、特開昭 63-83067 号公報、特開昭 63-10786 号公報、特開昭 63-183576 号公報、特開平 2-235865 号公報、特開平 5-17440 号公報、WO 96/14297 号公報。

具体的には、例えば以下に示す製造法で塩基存在下、反応させることで製造することができる。

製造法 a :



製造法 b :



15 [式中、Z、W、G、Ar および Y は前記と同義である。X はハロゲン原子を表す。]

式 1 で表される化合物またはその薬学上許容される塩を、抗精神病薬として用いる場合、経口的あるいは非経口的に投与することができる。すなわち、通常用いられる投与形態例えば、錠剤、カプセル剤、舌下錠、シロップ剤、懸濁液等の型で経  
 20 口的に投与できる。あるいは、液剤の型にしたものを注射の型で非経口的に投与できる。また、坐剤の型で直腸投与することもできる。

また、前記の適当な投与剤型は許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤等に式 1 で表される化合物またはその薬学上許容される塩を配合することにより製造することができる。また、注射剤型として用いる場合には、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

- 5 式 1 で表される化合物またはその薬学上許容される塩の投与量、投与回数は、症状・年齢・体重・投与形態等によって異なるが、通常は成人に対し、1 日あたり概ね、経口の場合には 1-500 mg、好ましくは 5-100 mg を、静注の場合には 0.1-100 mg、好ましくは、0.3-50 mg を 1 回または数回に分けて投与することができる。

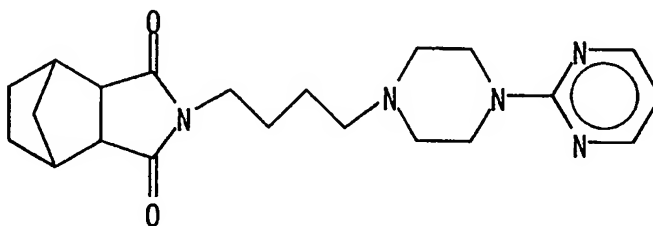
## 10 実施例

本発明について以下に実施例等によって具体的に説明するが、もとより本発明はこれらに限定されるものではない。

### 実施例 1

#### 化合物 1-7 の製造

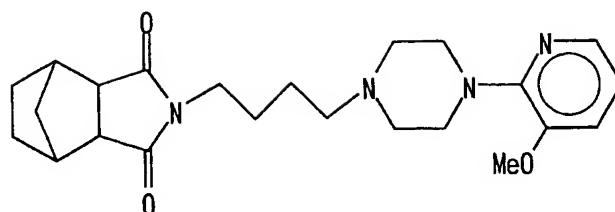
- 15 化合物 1 : (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [4 - [4 - (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3 - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド (タンドスピロン)



特開昭 58-126865 号公報記載の方法に従って製造した。

- 20 融点 : 169°C (分解) (クエン酸塩)

化合物 2 : (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - N - [4 - [4 - (3-メトキシピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル] ブチル] - 2, 3 - ビシクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

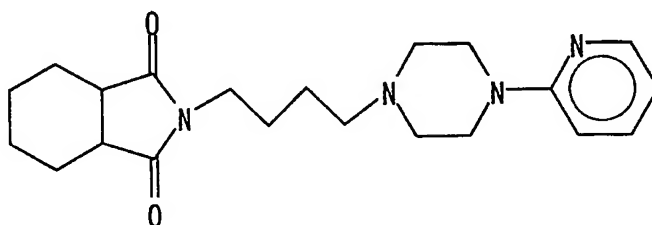


特開昭 58-126865 号公報および特開昭 61-238784 号公報記載の方法に従って製造した。

融点： 196.5-198.5℃（分解）（塩酸塩）

5

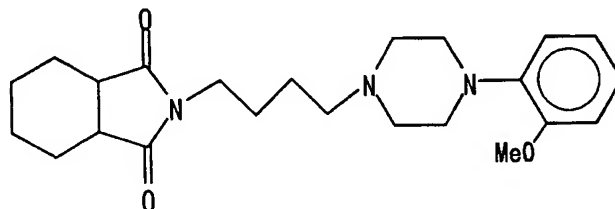
化合物 3：（1 R， 2 S）-N-[4-[4-（ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル]ブチル]-1， 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド



特開昭 59-76059 号公報記載の方法に従って製造した。

10 融点： 87-88℃

化合物 4：（1 R， 2 S）-N-[4-[4-（2-メトキシフェニル）ピペラジン-1-イル]ブチル]-1， 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド

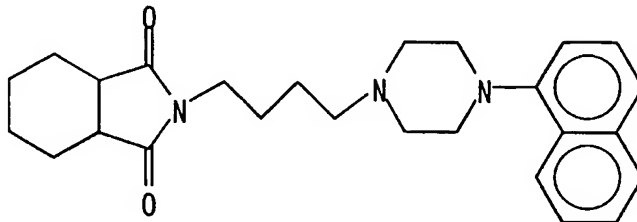


15 特開昭 59-76059 号公報記載の方法に従って製造した。

融点： 197-200℃（塩酸塩）



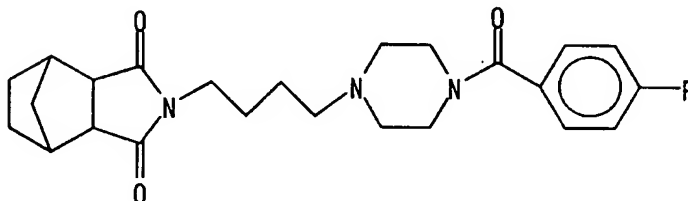
化合物 5 : (1 R, 2 S) -N-[4-[4-(2-ナフチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド



特開平 5-17440 号公報記載の方法に従って製造した。

5 融点 : 252-253°C (塩酸塩)

化合物 6 : (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) -N-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-2,3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド

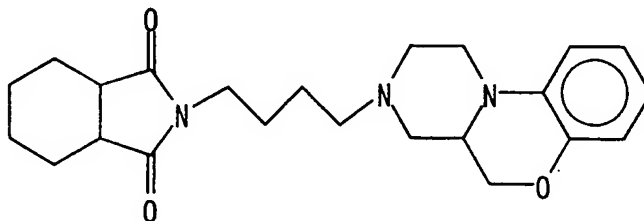


10

特開平 5-17440 号公報記載の方法に従って製造した。

融点 : 253-254°C (塩酸塩)

化合物 7 : (1 R, 2 S) -N-[4-[2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1(H)-ピラジノ[2,1-c]-1,4-ベンツオキサジン-3-イル]ブチル]-1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド



特開昭 60-87262 号公報記載の方法に従って、2,3,4,4a,5,6-ヘキサ

ヒドロ-1 (H) -ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンツオキサジン (Indian J. Chem., 13, 462 (1975)記載の方法に従って合成した。)、(1R, 2S) -N-(4-クロロブチル) -1, 2-シクロヘキサンジカルボキシイミド、炭酸カリウム、およびヨウ化カリウムをアセトニトリル中還流加熱することにより、製造した。

- 5 融点：181-183°C (塩酸塩)

## 実施例 2

### ヒトのドーパミンD 4 受容体結合活性

#### 1) 実験方法

- 10 化合物の活性は、Nature, 350, 610-614 (1991)等の記載の方法に準じて、human D 4 受容体 cDNA を遺伝子導入した CHO-K1 細胞から調製した D 4 受容体膜標品を用い、所定濃度の被験化合物による、放射性リガンド [<sup>3</sup>H]-スピペロン(spiperone)の D 4 受容体膜標品への結合反応に対する阻害率を求めた。

#### 2) 結果

- 15 化合物の結合活性を K<sub>i</sub> 値で、表 1 に示す。

## 実施例 3

### ヒトのドーパミンD 2 受容体結合活性

#### 1) 実験方法

- 20 化合物の活性は、Nature, 350, 610-614 (1991)等の記載の方法に準じて、human D 2 受容体 cDNA を遺伝子導入した CHO-K1 細胞から調製した D 2 受容体膜標品を用い、所定濃度の被験化合物による、放射性リガンド [<sup>3</sup>H]-スピペロン(spiperone)の D 2 受容体膜標品への結合反応に対する阻害率を求めた。

#### 2) 結果

- 25 化合物の結合活性を K<sub>i</sub> 値で、表 1 に示す。

表 1 :

化合物番号		D 4 結合活性(Ki:nM)	D 2 結合活性(Ki:nM)
5	1	7. 2	4 6 0
	2	1. 3	2 7
	3	5. 5	1 1 0
	4	1. 1	5. 9
	5	0. 6 8	2. 9
10	6	1 1	3 1
	7	3. 8	4 6

## 実施例 4

ヒトのドーパミンD 4 受容体阻害活性

## 1) 実験方法

- 15 化合物の活性は、J. Neurochem., 65, 1157-1165 (1995)等の記載の方法に準じて、human D 4 受容体 cDNA を遺伝子導入した CHO-K1 細胞の細胞懸濁液を用い、所定濃度の被験化合物による、フォルスコリン(10 mM)存在下でのドーパミン(0.3 mM)のサイクリック-AMP(c-AMP)産生抑制作用に対する阻害率を求めた。

## 2) 結果

- 20 化合物 1 の阻害活性は、 $IC_{50}$  値で 3 0 0 nM であった。

以上の実施例 2 - 4 の結果から、式 1 で表される化合物またはその薬学上許容される塩等は、ドーパミンD 4 受容体に対して、選択的かつ強力な親和性を有し、ドーパミンD 4 受容体に対して、拮抗剤として作用することが示される。

- 25 製剤例 1 ~ 3

フィルムコート錠の製造

クエン酸タンドスピロンの粉碎品、乳糖、トウモロコシデンプンとカルメロース

カルシウムを流動層造粒機に投入し、ポリビニルアルコール（部分けん化物）の水溶液をスプレーして造粒し、整粒して、顆粒を製造する。

- この顆粒に、ステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、打錠することで錠剤に成形する。この錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、濃グリセリン、黄色三二酸化鉄（5 mg 錠の場合のみ）、酸化チタン、カルナウバロウと精製水から調製したコーティング液をスプレーすることで、フィルムコート錠を製造する。

（処方）

単位 mg

	5 mg 錠	10 mg 錠	20 mg 錠
クエン酸タンドスピロン	5	10	20
乳糖	68	63	88.5
トウモロコシデンプン	3.1	3.1	5
カルメロースカルシウム	2.4	2.4	3.6
ポリビニルアルコール （部分けん化物）	1.2	1.2	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.3	0.3	0.9
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	1.3	1.3	1.95
濃グリセリン	0.3	0.3	0.45
黄色三二酸化鉄	微量	—	—
酸化チタン	0.4	0.4	0.6
カルナウバロウ	微量	微量	—
計	82	82	123

#### 10 製剤例 4～6

##### フィルムコート錠の製造

クエン酸タンドスピロンの粉碎品、乳糖、トウモロコシデンプンと低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを流動層造粒機に投入し、ポビドン（K値 30）の水溶液をスプレーして造粒し、整粒して、顆粒を製造する。

- 15 この顆粒に、ステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、打錠することで錠剤に成形する。この錠剤に、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、濃グリセリン、黄色三二酸化鉄（5 mg 錠の場合のみ）、酸化チタンと精製水から調製し

たコーティング液をスプレーすることで、フィルムコート錠を製造する。

(処方)

単位 mg

	5mg錠	10mg錠	20mg錠
クエン酸タンドスピロン	5	10	20
乳糖	68	63	98
トウモロコシデンプン	39.4	39.4	50.6
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	5.0	5.0	7.5
ポビドン (K値 30)	2	2	3
ステアリン酸マグネシウム	0.6	0.6	0.9
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	1.95	1.95	2.6
濃グリセリン	0.45	0.45	0.6
黄色三二酸化鉄	微量	—	—
酸化チタン	0.6	0.6	0.8
計	123	123	184

#### 製剤例 7

#### 5 細粒の製造

クエン酸タンドスピロンの粉碎品、乳糖、トウモロコシデンプンを混合し、トウモロコシデンプン水溶液を加熱し糊化したものを加えて練合し、押し出し成形し乾燥し、整粒し細粒を製造する。

#### 10 製剤例 8

#### 持続性顆粒の製造

クエン酸タンドスピロンの粉碎品、乳糖、トウモロコシデンプンを混合し、ポリビニルアルコール（部分けん化物）水溶液を加えて練合し、押し出し成形しマルメライザーにて整粒し、乾燥し顆粒を製造する。得られた顆粒を流動層コーティング機に投入し、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、塩化メチレンとエタノールからなるコーティング液をスプレーすることで持続性顆粒を得る。

15

(処方)

単位 mg

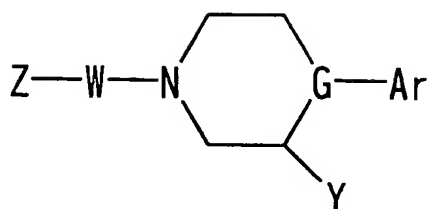
	1 %細粒	持続性顆粒
クエン酸タンドスピロン	1 0	1 5
乳糖	8 6 0	8 3 0
トウモロコシデンプン	1 3 0	1 2 0
ポリビニルアルコール (部分けん化物)	—	3 5
エチルセルロース		1 8 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2 9 1 0		2 0
計	1 0 0 0	1 2 0 0

産業上の利用可能性

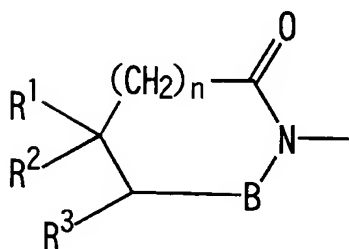
- 式 1 で表される化合物またはその薬学上許容される塩等を含有するドーパミン D 4 受容体拮抗剤は、ドーパミン D 4 受容体を選択的に拮抗するため、ドーパミン D 2 受容体拮抗作用に関連する錐体外路系を起こさず、陰性症状などの精神分裂病症状や、パーキンソン病治療時の L-DOPA 精神障害に有効な精神障害治療薬として有用である。

## 請 求 の 範 囲

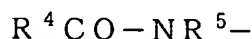
1. 式 1 :



5 [式中、Zは式2 :



(式中、Bはメチレン基、カルボニル基またはスルホニル基を表す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって置換されてもよい炭化水素環を表し、R<sup>3</sup>が水素原子を表すか、またはR<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって置換されてもよい炭化水素環を表し、R<sup>2</sup>が水素原子を表す。nは0または1を表す。) で表される基を表すか、または



(式中、R<sup>4</sup>は置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい炭化水素環基を表す。R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキル基を表す。) で表される基を表す。

15 Wは置換されてもよい低級アルキレン基、置換されてもよい低級アルケニレン基または置換されてもよい低級アルキニレン基を表す。

Gは窒素原子またはメチン基を表す。

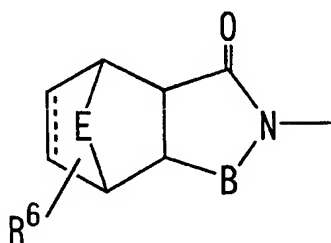
Arは置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいベンゾイル基、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいピリミジル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいキノリル基、置換されてもよいイソキノリル基または置換さ

れてもよいキナゾリル基を表す。

Yは水素原子を表すか、または $-(CH_2)_m-$ （式中、mは1、2または3を表し、式中の1つの $-CH_2-$ が酸素原子または硫黄原子に置換されてもよい。）を表し他端でArのオルト位に結合してもよい。]

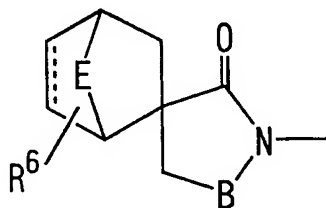
- 5 で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩を含有するドーパミンD4受容体拮抗剤。

2. Zが式3：



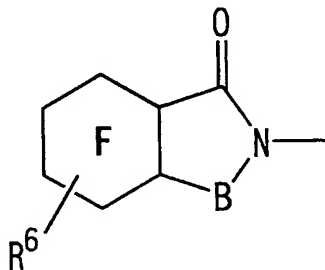
- 10 （式中、破線を伴う実線は単結合または二重結合を表す。Eは置換されてもよい低級アルキレン基または酸素原子を表す。R<sup>6</sup>は水素原子または置換基を表す。Bは請求項1の意義と同義である。）

式4：



（式中、E、R<sup>6</sup>、Bおよび破線を伴う実線の意義は、前記と同義である。）

- 15 式5：

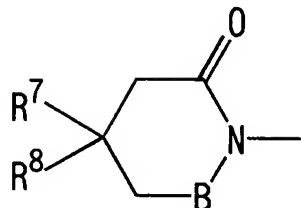


（式中、環Fは飽和もしくは不飽和のシクロヘキサン環またはベンゼン環を表す。



R<sup>6</sup>およびBは前記と同義である。)、または

式6:



(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は独立して水素原子または置換基を表すか、または一緒になって置換されてもよい飽和炭化水素環を表す。Bは前記と同義である。)

で表される基である請求項1記載のドーパミンD4受容体拮抗剤。

3. Arが置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいピリジル基または置換されてもよいピリミジル基である請求項1または2に記載のドーパミンD4受容体拮抗剤。

10 4. Arが1もしくは複数の低級アルコキシ基で置換されたフェニル基であるか、または2-ピリジル基または2-ピリミジル基である請求項1から3のいずれか記載のドーパミンD4受容体拮抗剤。

5. Gが窒素原子である請求項1から4のいずれか記載のドーパミンD4受容体拮抗剤。

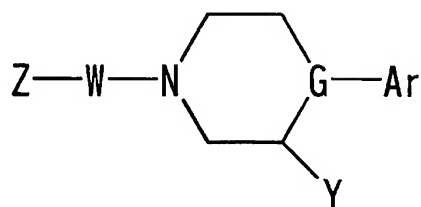
15 6. (1R, 2S, 3R, 4S)-N-[4-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-2,3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド(タンドスピロン)、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[4-[4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-2,3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミド、(1R, 2S)-N-[4-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド、もしくは(1R, 2S)-N-[4-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-1,2-シクロヘキサンジカルボキシイミド、  
20 またはその薬学上許容される塩を含有するドーパミンD4受容体拮抗剤。

7. 精神障害治療剤である請求項1から6のいずれか記載のドーパミンD4

受容体拮抗剤。

8. パーキンソン病治療剤である請求項 1 から 6 のいずれか記載のドーパミン D 4 受容体拮抗剤。

9. 式 1 :

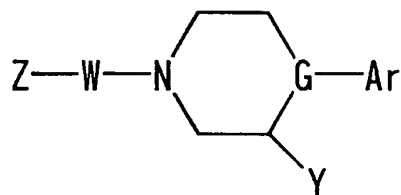


5

[式中、Z、W、G、Ar および Y は請求項 1 における意義と同義である。]

で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩を投与することによるドーパミン D 4 受容体拮抗方法。

10. 式 1 :

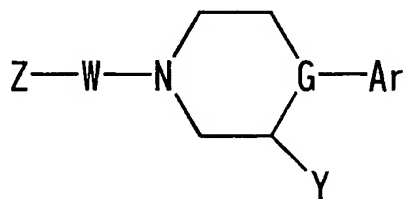


10

[式中、Z、W、G、Ar および Y は請求項 1 における意義と同義である。]

で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩を含有するドーパミン D 4 受容体拮抗をするための医薬組成物。

11. ドーパミン D 4 受容体拮抗剤を製造するための、式 1 :



15

[式中、Z、W、G、Ar および Y は請求項 1 における意義と同義である。]

で表されるイミド誘導体またはその薬学上許容される塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00744

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 505 // C07D209/48, 54, 76, 401/12, 403/12, 498/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 505 // C07D209/48, 54, 76, 401/12, 403/12, 498/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	KOEK, W. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., (1993), 267(1), p.181-91	1-5, 7, 10, 11 8
X	YEVICH, J.P. et al., J. Med. Chem., (1986), 29(3), p.359-69	1-5, 7, 10, 11 8
X Y	BOYFIELD, I. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1996), 6(11), p.1227-32	1, 3, 5, 7, 10, 11 8
X Y	MURRAY, P.J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1995), 5(3), p.219-22	1, 3-5, 7, 10, 11 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
May 7, 1998 (07. 05. 98)Date of mailing of the international search report  
May 19, 1998 (19. 05. 98)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00744

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 4-230362, A (Adir et Co.), August 19, 1992 (19. 08. 92),	1, 3, 4, 7, 10, 11
Y	Claims & EP, 466585, A & FR, 2664592, A & CA, 2046495, A & PT, 98266, A & ZA, 9105326, A & US, 5240942, A & US, 5242933, A & US, 5250544, A & US, 5260317, A & NZ, 238884, A & US, 5278185, A & US, 5292761, A	8
X	WO, 96/14297, A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), May 17, 1996 (17. 05. 96), Full text (Family: none)	1-7, 10, 11
Y		8
X	WO, 95/30659, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), November 16, 1995 (16. 11. 95), Claims & AU, 9521978, A & US, 5486517, A & ZA, 9503752, A	1, 3-5, 7, 10, 11
Y		8
Y	JP, 4-208263, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), July 29, 1992 (29. 07. 92), Abstract (Family: none)	8
Y	JP, 56-138170, A (East Akkena and Harison Inc.), October 28, 1981 (28. 10. 81), Full text & EP, 34894, A & ZA, 8100688, A & DK, 8103330, A & CA, 1153764, A & CA, 1171088, A & US, 4469693, A & US, 4469694, A & US, 4469695, A & SU, 1983908, A	8
P, X	WO, 97/10229, A1 (NEUROGEN CORPORATION), March 20, 1997 (20. 03. 97), Claims & AU, 9670193, A & US, 5659033, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11
P, X	WO, 97/34884, A1 (NEUROGEN CORPORATION), September 25, 1997 (25. 09. 97), Claims & AU, 9723357, A & US, 5703235, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11
P, X	WO, 97/38989, A1 (NEUROGEN CORPORATION), October 23, 1997 (23. 10. 97), Claims & US, 5703237, A & AU, 9724595, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11
P, X	JP, 9-291033, A (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale), November 11, 1997 (11. 11. 97), Claims & EP, 779284, A1 & FR, 2742149, A & CA, 2192535, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/00744

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention described in claim 9 relates to a method for treatment of a human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/00744

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K31/495, 505 //

C07D209/48, 54, 76, 401/12, 403/12, 498/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K31/495, 505 //

C07D209/48, 54, 76, 401/12, 403/12, 498/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	KOEK, W. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., (1993), 267(1), p. 181-91	1-5, 7, 10, 11 8
Y		
X	YEVICH, J. P. et al., J. Med. Chem., (1986), 29(3), p. 359-69	1-5, 7, 10, 11 8
X	BOYFIELD, I. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1996), 6(11), p. 1227-32	1, 3, 5, 7, 10, 11 8
Y		

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.05.98

国際調査報告の発送日

19.05.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MURRAY, P. J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1995), 5(3), p. 219-22	1, 3-5, 7, 10, 11 8
Y		
X	JP, 4-230362, A (アディール エ コンパニー), 19. 8月. 1992 (19. 08. 92), 請求の範囲&EP, 466585, A&FR, 2664592, A&CA, 2046495, A&PT, 98266, A&ZA, 9105326, A&US, 5240942, A&US, 5242933, A&US, 5250544, A&US, 5260317, A&NZ, 238884, A&US, 5278185, A&US, 5292761, A	1, 3, 4, 7, 10, 11 8
Y		
X	WO, 96/14297, A1 (住友製薬株式会社), 17. 5月. 1996 (17. 05. 96), 全文 (ファミリーなし)	1-7, 10, 11 8
Y		
X	WO, 95/30659, A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 16. 11月. 1995 (16. 11. 95), 請求の範囲&AU, 9521978, A&US, 5486517, A&ZA, 9503752, A	1, 3-5, 7, 10, 11 8
Y		
Y	JP, 4-208263, A (藤沢薬品工業株式会社), 29. 7月. 1992 (29. 07. 92), 要約 (ファミリーなし)	8
Y	JP, 56-138170, A (エアスト・マツケンナ・アンド・ハリソン・インコーポレイテッド), 28. 10月. 1981 (28. 10. 81), 全文&EP, 34894, A&ZA, 8100688, A&DK, 8103330, A&CA, 1153764, A&CA, 1171088, A&US, 4469693, A&US, 4469694, A&US, 4469695, A&SU, 1983908, A	8
P, X	WO, 97/10229, A1 (NEUROGEN CORPORATION), 20. 3月. 1997 (20. 03. 97), 請求の範囲&AU, 9670193, A&US, 5659033, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11
P, X	WO, 97/34884, A1 (NEUROGEN CORPORATION), 25. 9月. 1997 (25. 09. 97), 請求の範囲&AU, 9723357, A&US, 5703235, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11
P, X	WO, 97/38989, A1 (NEUROGEN CORPORATION), 23. 10月. 1997 (23. 10. 97), 請求の範囲&US, 5703237, A&AU, 9724595, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11
P, X	JP, 9-291033, A (アンスチチュ ナショナル ド ラサント エ ド ラ ルシエルシュ メディカル), 11. 11月. 1997 (11. 11. 97), 請求の範囲&EP, 779284, A1&FR, 2742149, A&CA, 2192535, A	1, 3-5, 7, 8, 10, 11

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 9 に記載された発明は、人間の身体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。